

ФГБУ  
«РОНЦ им. Н.Н. Блохина»  
РАМН, г. Москва

# СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В СИСТЕМНОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

А.С. Тюляндина

*Системное лечение  
продолжает свое  
постепенное развитие,  
открывая новые  
возможности в  
химиотерапии рака  
яичников, тела матки и  
шейки матки*

Лечение злокачественных заболеваний женской репродуктивной системы является одной из важнейших проблем в онкологии. Рак тела матки, рак шейки матки и рак яичников входят в десятку наиболее распространенных опухолевых заболеваний у женщин в России, занимая 5-е, 6-е и 7-е места соответственно [1]. Научные программы по изучению и поиску эффективных подходов постоянно продолжаются. За последние десятилетия сформированные стандарты лечения больных остаются неизменными, что заставляет говорить о некоем периоде застоя в этой области. В последнее время большое значение уделяется поиску активных мишеней при этих патологиях с целью индивидуализации лечения. Прошедший 2012 год являлся периодом ожидания результатов исследований, которые потенциально могут повлиять на стандарты системного лечения, и позволил задуматься о дальнейших направлениях научных поисков.

## Рак яичников

Особенности развития болезни, обуславливающие позднюю диагностику (III-IV стадии в среднем встречаются у 75-80% больных), определяют низкие результаты лечения. Несмотря на то, что рак яичников рассматривается как химиочувствительная опухоль, у подавляющего большинства больных возникают рецидивы болезни, а медиана продолжительности жизни составляет, по разным данным, 36-44 мес. [2].

## Предоперационная химиотерапия: быть или не быть?

В 2010 году были опубликованы результаты исследования EORTC, в котором больные раком яичников с III-IV стадиями рандомизировались на две группы: 1) первичная циторедуктивная операция на первом этапе с последующей химиотерапией первой линии; 2) предоперационная химиотерапия (3 курса) с промежуточной циторедуктивной операцией, в дальнейшем больные получали оставшиеся запланированные 3 курса химиотерапии [3]. В исследование включались больные с гистологически или цитологически доказанным диагнозом, метастазами в брюшной полости более 2 см в диаметре, поражением региональных лимфатических узлов или подтвержденной IV стадией заболевания. Большинство больных (61,6%) имели метастатические очаги более 10 см в диаметре. Основным критерием эффективности была общая продолжительность жизни, которая оказалась одинаковой в обеих группах (29 мес. в группе первичной циторедуктивной операции и 30 мес. в группе предоперационной химиотерапии). При предоперационной химиотерапии увеличивается процент оптимальных циторедукций и уменьшается число послеоперационных осложнений. Стоит отметить, что множество специалистов, в особенности хирургов-гинекологов, вдохновились этой идеей, поскольку предоперационная химиотерапия «облегчает» выполнение хирургического вмешательства, сокращая время операции. В России во многих центрах за последние годы наметилась тенденция к увеличению числа больных, которым проводилось предоперационное системное лечение.

Действительно ли разумно вводить предоперационную химиотерапию и промежуточную циторедуктивную операцию в рутинную практику сегодня? До сих пор продолжаются споры о месте, занимаемом предоперационной химиотерапией в лечении рака яичников, поскольку результаты исследования

ЕОРТС подверглись критике со стороны многих специалистов.

Почему сегодня мы не можем быть «за» и рекомендовать предоперационную химиотерапию? Во-первых, к всеобщему сожалению, до сих пор отсутствуют четко сформулированные показания к проведению предоперационной химиотерапии. Очевидно, что данная опция показана больным с ПС-IV стадиями болезни с выраженным распространением опухолевого процесса. Однако выяснилось, что для каждой клиники эти критерии очень разнятся. Например, даже в самом исследовании ЕОРТС процент оптимальных первичных циторедукций варьирует в очень широких пределах. В Бельгии большинству больных выполнялась первичная циторедукция (62,9%), тогда как в соседнем государстве Нидерланды только в 3,9% случаев [4, 5]. А это значит, что квалификационные навыки хирургов не позволили образовать однородные группы больных, выполняя операцию разного объема у пациентов со схожими характеристиками, что, несомненно, отразилось на отдаленных результатах лечения. Между тем, при опросе американских хирургов-гинекологов оказалось, что они проводят предоперационную химиотерапию меньше чем в 10% случаев, а при первичной циторедукции большинство выполняет операции оптимального объема. В госпитале Memorial-Sloan Kettering стоят на позиции агрессивной хирургической тактики (80% оптимальных первичных циторедукций) у больных ПС-IV стадиями, т.е. у больных с теми же характеристиками, что и в исследовании ЕОРТС [6]. Учитывая, что критерии оптимальности циторедукции постоянно пересматриваются, а в настоящее время оптимальной циторедукцией принято считать не только остаточные очаги до 1 см, но и отсутствие макроскопических изменений, достижение операции такого объема при распространенном раке яичников сводится к виртуозному и высокопрофессиональному труду.

Во-вторых, первичная оптимальная циторедуктивная операция не может вставать в один ряд с таковой при промежуточном оперативном вмешательстве. Любопытен тот факт, что увеличение числа оптимальных циторедукций с 20% до более чем 50% при выполнении промежуточного хирургического вмешательства не привело к улучшению отдаленных результатов лечения в исследовании ЕОРТС. При этом известно, что при увеличении процента первичных циторедукций возрастает продолжительность жизни больных. В подгрупповом анализе больные после первичной циторедукции и с метастатическими изменениями менее 5 см в диаметре имели выше медиану времени до прогрессирования, чем больные после предоперационной химиотерапии и промежуточной циторедукции (HR 0,64;  $p < 0,05$ ). Скорее всего, медианы продолжительности жизни в исследовании ЕОРТС при первичной и промежуточной операции оказались сопоставимы за счет низкого числа оптимальных циторедукций в группе первичных хирургических вмешательств вследствие причин, указанных выше. Другим негативным признаком при промежуточной операции

может являться быстрое развитие лекарственной резистентности опухоли к ранее используемым цитостатикам.

В-третьих, результаты исследования ЕОРТС оказались на самом деле негативными: медиана продолжительности жизни больных при первичной циторедукции, равная таковой при промежуточной операции, составила всего 29-30 мес. Тогда как медиана продолжительности жизни у этой группы больных составляет как минимум 36 мес. и даже выше по данным разных авторов [7]. А медиана продолжительности жизни при неоптимальных первичных циторедукциях как раз равняется 30-34 мес. [7]. Следовательно, утверждать однозначно, что эти два метода имеют равнозначную эффективность, невозможно, поскольку квалификационные навыки оперирующих хирургов в исследовании ЕОРТС привели к низким отдаленным результатам у больных с первичной циторедукцией. Хотя авторы объясняют низкую выживаемость больных включением в исследование пациентов с выраженной распространенностью опухолевого процесса.

Учитывая все за и против, нельзя безоговорочно следовать результатам исследования ЕОРТС, поскольку неоднородность данных в группах сравнения, сложившаяся по разным причинам, могла значительно исказить результаты исследования. Предсказать объем хирургического вмешательства и техническую возможность выполнения оптимальной циторедукции на сегодняшний день затруднительно. Необходимо определить четкие критерии, используемые во всем мире, а не для каждой клиники в частности, зависящие от опыта оперирующего хирурга.

Многие эксперты, включая Vergot I., пришли к решению о необходимости проведения новых исследований в этой области со систематизацией показаний к проведению предоперационной химиотерапии. Между тем сегодня первичная циторедуктивная операция остается современным передовым методом лечения больных распространенным раком яичников, определяющая дальнейший прогноз течения заболевания.

### **Перспективы первой линии химиотерапии при распространенном раке яичников**

Подходы к первой линии лечения определены и остаются неизменными в течение многих лет, хотя специалисты, занимающиеся этой патологией, не удовлетворены достигнутыми успехами. На сегодняшний день при изучении рака яичников существует три основных направления для улучшения отдаленных результатов лечения: 1) различные дозоинтенсивные режимы с использованием цитостатических агентов; 2) внедрение локальных методов лечения (1 линия химиотерапии с применением внутривнутрибрюшинной химиотерапии); 3) изучение известных таргетных препаратов (бевацизумаб), а также новых мишеней для создания потенциально активных молекул.

В 2009 году Katsumata N. с соавторами опубликовали результаты исследования III фазы по изучению дозоин-

тенсивного режима химиотерапии первой линии при распространенном раке яичников [8]. В исследование были включены 637 больных. В экспериментальной группе пациентки получали паклитаксел в дозе 80 мг/м<sup>2</sup> еженедельно и карбоплатин АУС 6 каждые 3 недели, всего 6 курсов; в контрольной группе использовался стандартный режим с введениями каждые 3 недели: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатин АУС 6. Напомним, что при использовании дозоинтенсивного режима химиотерапии было показано статистически значимое увеличение медианы времени до прогрессирования (28,0 мес. по сравнению с 17,2 мес.,  $p=0,0015$ ). На ASCO 2012 представлены обновленные данные этого исследования, а также продолжительность жизни больных. Медиана времени до прогрессирования сохраняет прежнюю тенденцию и составила 28,2 мес. в экспериментальной группе и 17,5 мес. в группе контроля,  $p=0,0037$  [9]. Медиана продолжительности жизни при использовании дозоинтенсивного режима не была достигнута, для стандартного – 62,2 мес. ( $p=0,039$ ). При разделении больных на группы по размеру остаточной опухоли статистически значимое различие было получено как раз в группе больных после неоптимальной циторедукции (табл. 1). При делении на группы по гистологическому типу (серозные и светлоклеточные/муцинозные опухоли) дозоинтенсивный режим химиотерапии оказался эффективнее при лечении серозных аденокарцином по сравнению со стандартным (табл. 1). Для группы светлоклеточных и муцинозных опухолей, видимо в связи с небольшим числом больных, статистически значимых результатов не получено. Очень жалько, что авторы не продемонстрировали, сохраняется ли эта тенденция при сравнении медианы времени до прогрессирования в указанных выше подгруппах, поскольку этот показатель наиболее точно определяет эффективность первой линии. Тогда как на продолжительность жизни может влиять рациональность назначения последующих линий химиотерапии. После публикации результатов европейских исследований по изучению дозоинтенсивного режима химиотерапии первой линии комбинация с еженедельными введениями паклитаксела может войти в рутинную практику и использоваться в качестве общепринятой схемы лечения.

## Новое в лечении рецидивов рака яичников

В 2011 году опубликованы позитивные результаты исследования OCEANS, где у больных платино-чувствительным раком яичников добавление бевацизумаба к стандартной терапии препаратами платины и таксанов увеличивало медиану времени до прогрессирования в исследуемой группе на 4 мес. по сравнению с контрольной (12,4 и 8,4 мес., соответственно,  $p < 0,0001$ ) [10]. В 2012 году на ASCO были представлены первые результаты исследования III фазы AURELIA, в которое включена 361 больная платино-резистентным раком яичников [11]. В контрольной группе пациентки получали лечение цитостатическими агентами: пегилированный липосомальный доксорубин (ПЛД), топотекан, либо еженедельные введения паклитаксела. В исследуемой группе к описанным выше схемам добавлялся бевацизумаб в дозе 10-15 мг/кг каждые 2-3 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности. Медиана времени до прогрессирования составила 6,7 мес. в группе больных, получавших химиотерапию с бевацизумабом, и 3,4 мес. в контрольной группе ( $p=0,001$ ). Токсичность при использовании комбинации с таргетным препаратом оказалась приемлемой. В исследуемой группе отмечалось очевидное увеличение встречаемости гипертензии 2-4 ст. (20% vs 7%), протеинурии  $\geq 2$  ст. (11% vs 1%), другие виды токсичности были сопоставимы в обеих исследуемых группах. В настоящий момент это исследование является единственным исследованием III фазы, где отмечен выигрыш от добавления таргетного препарата к химиотерапии при платино-резистентных рецидивах.

На ESMO 2012 был представлен промежуточный анализ, где рассматривалась эффективность и токсичность отдельно во всех трех исследуемых группах (табл. 2) [12].

Авторы обратили внимание на тот факт, что добавление бевацизумаба к любому из трех режимов химиотерапии увеличивало медиану времени до прогрессирования. Однако при комбинации с антиангиогенным препаратом усиливалась системная токсичность: чаще наблюдалась периферическая сенсорная полинейропатия  $\geq 2$  ст. при использовании паклитаксела и бевацизумаба по сравнению с монотерапией паклитакселом (35% vs 22%). Ладонно-подошвенный синдром  $\geq 2$  ст. встречался

Таблица 1.

Отдаленные результаты лечения больных в исследовании с еженедельным использованием паклитаксела и карбоплатина 1 раз в 3 недели в различных подгруппах больных [8]

Медиана продолжительности жизни	Режимы химиотерапии		
	ddTC*	сТС	p
Все больные (n=637)	н/д	62,2	0,039
Остаточная опухоль:			
- $\leq 1$ см	н/д	н/д	0,234
- $> 1$ см	51,2	33,5	0,0287
Гистологический тип аденокарциномы:			
- серозная	н/д	61,2	0,0252
- светлоклеточная/муцинозная	н/д	62,2	0,776

Примечание: \* ddTC – дозоинтенсивный режим паклитаксел еженедельно и карбоплатин 1 раз в 3 недели, сТС – стандартный режим паклитаксел и карбоплатин 1 раз в 3 недели, н/д – медиана не достигнута.

Таблица 2.

Сравнительная таблица эффективности режимов химиотерапии в зависимости от добавления бевацизумаба в исследовании AURELIA [12]

Показатель	Паклитаксел (n=115)		ПЛД* (n=126)		Топотекан (n=120)	
	ХТ (n=55)	ХТ+Bev (n=60)	ХТ (n=64)	ХТ+Bev (n=62)	ХТ (n=63)	ХТ+Bev (n=57)
Медиана ВДП, мес.	3,9	10,4	3,5	5,4	2,1	5,8
HR (95% CI)	0,46 (0,30-0,71)		0,57 (0,39-0,83)		0,32 (0,21-0,49)	
Объективный ответ, %	28,8	51,7	7,9	18,3	3,3	22,8

Примечание: ПЛД – пегилированный липосомальный доксорубицин, ХТ – химиотерапия, Bev – бевацизумаб, ВДП – время до прогрессирования.

чаще при введении ПЛД и бевацизумаба (27% vs 14%). Также частота протеинурии и артериальной гипертензии была выше при комбинации бевацизумаба как с паклитакселом, так и с ПЛД.

В настоящий момент результаты этих двух последних исследований (OCEANS и AURELIA) позволили производителю зарегистрировать в России бевацизумаб в качестве второй линии лечения как для платино-чувствительного, так и платино-резистентного рака яичников.

### Наследственный рак яичников

В подавляющем большинстве случаев генетические изменения при наследственном раке яичников представлены мутацией в генах BRCA1/2 и составляют, по данным разных авторов, 5-10% [13]. BRCA1/2 считаются генами общего контроля и участвуют в процессах репарации ДНК (гомологичная рекомбинация), ремоделирования хроматина, контроле клеточного цикла, регуляции

транскрипции и митоза [14]. BRCA-ассоциированный рак яичников характеризуется в большинстве случаев серьезным гистологическим типом опухоли, высокой степенью злокачественности и распространенной стадией заболевания при постановке диагноза [15].

В этом году опубликованы результаты двух крупных исследований, посвященных оценке выживаемости больных с мутациями в генах BRCA1/2. В работе Bolton K. с соавторами проведен анализ 26 исследований, в который включены данные 1213 больных I-IV стадиями с наследственной мутацией в гене BRCA1 (909 случаев) или BRCA2 (304 случая) и 2010 пациенток без признаков мутации. Данные были собраны с 1987 по 2010 годы. Оказалось, что выживаемость женщин с наличием мутации выше по сравнению с группой контроля: пятилетняя выживаемость составила 35% для женщин, не несущих мутацию в генах BRCA1/2, 44% для BRCA1 и 52% для BRCA2 позитивных случаев [16].

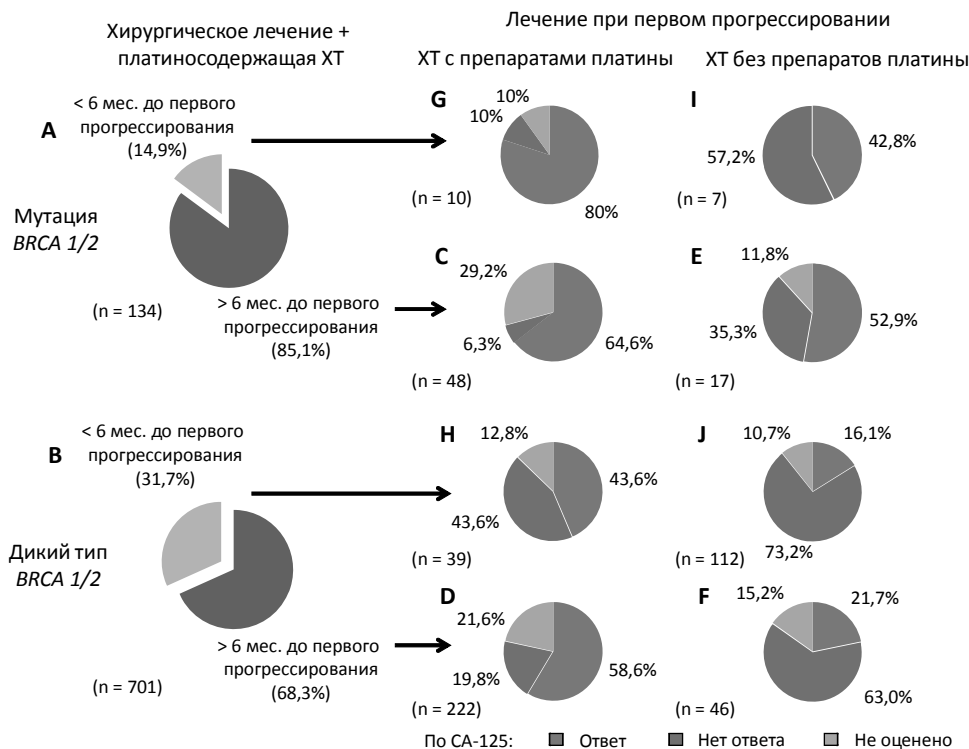


Рис. 1. Частота объективных эффектов на химиотерапию первой и второй линии в зависимости от BRCA статуса [17]

В другом исследовании, посвященном изучению изменений в генах BRCA1/2, было оценено влияние мутации на выживаемость больных в зависимости от времени возникновения рецидива [17]. В работу вошли данные 1001 больной раком яичников, из них частота мутации в генах BRCA1/2 выявлялась в 14,1% случаев. У пациентов с мутацией в генах BRCA1/2 после платиносодержащей первой линии химиотерапии реже наблюдался рецидив заболевания в интервале до 6 месяцев по сравнению с группой контроля (14,9% и 31,7% соответственно,  $p < 0,0001$ ). Авторы также отметили большее число полных эффектов у больных с мутацией в генах BRCA1/2 при лечении рецидивов заболевания, вне зависимости от вида химиотерапии второй линии (рис. 1). При развитии рецидива в интервале до 6 мес. (платино-резистентный рецидив) при BRCA-ассоциированном раке яичников использование платиносодержащих комбинаций позволило достичь объективный ответ в 80% случаев при оценке по критериям Rustin (уровень маркера CA 125). При повторном анализе больных без мутации, ответивших на несколько платиносодержащих линий химиотерапии, выявлялась соматическая мутация в генах BRCA1/2.

Выраженный эффект на применение комбинаций с платиносодержащими цитостатиками у пациенток с мутацией в генах BRCA1/2 был достаточным для исследователей, чтобы продолжить использовать препараты платины как при платино-чувствительных, так и платино-резистентных рецидивах у этой категории больных.

Авторы обоих исследований приходят к выводу, что больные с мутацией в генах BRCA1/2 более чувствительны к цитостатическим агентам, в особенности препаратам платины, что приводит к увеличению общей выживаемости данной категории больных. Оценка BRCA статуса может стать важным звеном для определения тактики лечения и прогноза больных, а также открывает новые возможности для исследований в этой области.

## PARP ингибиторы в лечении рака яичников

В 2012 году опубликованы данные двух исследований по изучению PARP-ингибиторов при раке яичников. PARP (поли (АДФ-рибоза) полимеразы) – белковый комплекс, принимающий важное значение в процессах репарации ДНК. Повреждение ДНК стимулирует каталитическую активность PARP-1, который в свою очередь связывается с одноцепочечной ДНК, активируя, таким образом, механизм эксцизионной репарации. При использовании PARP-ингибиторов происходит блок данного механизма репарации. В нормальной клетке при повреждении ДНК могут использоваться альтернативные пути восстановления, и чаще всего это оказывается гомологичная рекомбинация. У больных с мутацией в генах BRCA1/2 репарация за счет гомологичной рекомбинации оказывается неполноценной. При использовании ингибиторов PARP у этой категории больных происходит блокирование обоих путей восстановления ДНК, что приводит клетку к последующей гибели в связи с отсутствием репара-

ционного потенциала. При этом нормальные клетки имеют возможность восстанавливаться при использовании PARP-ингибиторов за счет механизма гомологичной рекомбинации. В опухолевой клетке, наоборот, накопление поврежденной ДНК ведет к генетической нестабильности и ее последующей гибели [18].

Однако у больных раком яичников высокой степени злокачественности в 50-60% случаев выявляется функциональная потеря протеинов, участвующих в процессе гомологичной рекомбинации ДНК, то есть такие опухоли фенотипически ведут себя, как при наличии мутации BRCA. Такой феномен в англоязычной литературе называется «BRCAness», и термин в русском языке еще не определен. Это популяция больных, у которых PARP-ингибиторы также могут быть эффективными.

Первое исследование II фазы, о котором хотелось упомянуть – это исследование Kaye SB с соавторами, где пациентки, имеющие мутацию в генах BRCA1/2 после прогрессирования в интервале до 12 мес., были рандомизированы на три группы: 1) получающие олапариб в дозе 200 мг 2 раза в день внутрь; 2) олапариб в дозе 400 мг дважды в день внутрь и 3) пегилированный липосомальный доксорубин (ПЛД) 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (в/в) [19]. Объективный ответ оказался выше в группе олапариба 400 мг в сутки по сравнению с другими исследуемыми группами (25%, 31% и 18% соответственно). Однако статистически значимого различия медианы времени до прогрессирования (ВДП) при использовании всех трех режимов лекарственного лечения не наблюдалось (6,5 мес., 8,8 мес. и 7,1 мес.;  $p=0,6$ ). Интересен тот факт, что в группе ПЛД медиана ВДП оказалась значительно выше (7,1 мес.) в сравнении с исследованием, результаты которого (4 мес.) позволили включить этот препарат как возможную опцию при платино-резистентном раке [20]. Полученные данные могут быть объяснены тем, что больные с мутацией в генах BRCA1/2 в большей степени чувствительны к антрациклинам, которые оказались эффективнее таргетного агента. Авторы показали, что терапия олапарибом в дозе 400 мг в сутки является переносимой и может быть изучена в дальнейших исследованиях, возможно в комбинации с цитостатиками, например с антрациклинами.

Исследование II фазы по изучению олапариба в качестве поддерживающей терапии было опубликовано в прошлом году. В работу было включено 265 пациенток с платино-чувствительным рецидивом серозного рака яичников с высокой степенью злокачественности [21]. Пациентки получали как минимум два курса платиносодержащей химиотерапии с зарегистрированным эффектом на системное лечение по критериям RECIST. В дальнейшем больные были разделены на две группы: в одной (136/265) пациентки после окончания лечения получали поддерживающую терапию олапарибом в дозе 400 мг дважды в день внутрь до прогрессирования, во второй группе (129/265) – плацебо. В исследование включались больные вне зависимости от наличия мутации в генах BRCA1/2. Определение мутации в генах BRCA1/2 прово-

дилось меньше чем в половине случаев. Частота мутации в обеих группах оказалась сопоставимой и составила 22,8% в исследуемой группе и 21,7% в контрольной. Медиана времени до прогрессирования у больных в исследуемой группе составила 8,4 мес. в сравнении с контрольной – 4,8 мес. (CI 0,25-0,49;  $p < 0,001$ ). Токсические явления встречались чаще у больных, получающих олапариб, однако они не являлись угрожающими для жизни и не приводили к редукции дозы препарата (1-2 ст.). Выигрыш в увеличении времени до прогрессирования при использовании в качестве поддерживающей терапии олапариба не оказал влияния на продолжительность жизни больных, которая составила 29,7 мес. и 29,9 мес. для исследуемой и контрольной группы соответственно. К интерпретации этих данных следует относиться с осторожностью, поскольку на момент проведения статистического анализа 21% пациенток продолжали получать олапариб (и 3% – плацебо), что свидетельствует о том, что у части больных болезнь контролировалась длительный период времени. В любом случае, полученные отдаленные результаты (медиана продолжительности жизни) уже привели к прекращению исследований III фазы по изучению олапариба в качестве поддерживающей терапии.

### Новое в системном лечении рака тела матки

Рак эндометрия является одной из самых распространенных патологий в онкогинекологии у женщин. Несмотря на тот факт, что болезнь манифестирует при ранней стадии заболевания и успешно лечится хирургически, медиана продолжительности жизни пациентов с метастатическим раком тела матки по данным разных авторов составляет 7-12 мес. [22]. Очевидна необходимость поиска новых химиотерапевтических подходов для этой категории больных.

В 2012 году опубликованы промежуточные результаты крупного исследования по сравнению двух режимов химиотерапии: больные, вошедшие в исследование, получали доксорубицин 45 мг/м<sup>2</sup> и цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> (день 1-й), в дальнейшем на 2-й день – паклитаксел 160 мг/м<sup>2</sup> (TAP) с поддержкой колониестимулирующих факторов (Г-КСФ). Во вторую исследуемую группу вошли больные, которым вводился паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатин AUC6 (ТС) в 1-й день лечения [23]. Для больных после лучевой терапии на малый таз доза паклитаксела была редуцирована до 135 мг/м<sup>2</sup>, а карбоплатина до AUC5. В исследование включили 1381 пациентку с метастатическим раком тела матки или рецидивом заболевания. Оценивая токсичность, авторы отметили, что при использовании комбинации TAP возрастала частота периферической полинейропатии 1 ст. (26% vs 19%,  $p < 0,01$ ), а также тромбоцитопений = 1 ст. (23% vs 12%) при сравнении с комбинацией ТС. Тогда как нейтропения встречалась чаще при использовании комбинации ТС (52% и 79%). Все 7 запланированных курсов химиотерапии полностью закончили 62% больных в контрольной группе и в группе ТС – 69% ( $p = 0,01$ ). Медиана времени до прогресси-

рования при использовании двух исследуемых режимов оказалась равнозначной и составила 14 мес. в обеих группах. Полученные данные показали, что режим ТС не уступает по эффективности принятой за стандарт комбинации TAP, при этом является более удобным как для врача, так и для пациента, поскольку введение цитостатиков проводится в один день. Приемлемая токсичность и снижение частоты периферической полинейропатии импонируют в пользу использования данного режима химиотерапии. Можно предположить, что комбинация ТС станет объектом для дальнейшего изучения и сравнительного анализа, а также может войти в исследования по изучению новых таргетных агентов.

В настоящий момент проводится несколько десятков исследований I-III фаз по изучению различных таргетных агентов, учитывая тип опухоли и возможные генетические повреждения, результаты которых ожидаются в будущем. Последние исследования по изучению биологии рака эндометрия показали, что молекулярная характеристика опухоли позволяет использовать препараты, блокирующие PI3K/PTEN/AKT/mTOR сигнальный путь и FGFR2, что может являться интересом для последующих научных исследований.

### Химиотерапия при диссеминированном раке шейки матки и рецидиве заболевания

Несмотря на то, что рак шейки матки занимает не первые места в статистике разных стран, в 2012 году опубликованы данные, где эта нозология оказалась третьей по распространенности у женщин в мире. Ежегодно диагностируется около 530 000 случаев [24], несмотря на активные профилактические мероприятия. Для больных распространенным раком шейки матки или при развитии рецидивов химиотерапия остается стандартным методом лечения, роль которой отводится для купирования симптомов заболевания и улучшения качества жизни. Цисплатин до сих пор остается единственным наиболее активным из известных цитостатических агентов. Эффективность химиотерапии остается неутешительной, поскольку продолжительность жизни этой группы больных составляет в среднем всего лишь 7 мес. Комбинации на основе препаратов платины, такие как цисплатин – паклитаксел и цисплатин – топотекан, активно продолжают изучаться в различных клинических исследованиях. В недавно опубликованном исследовании III фазы, где сравнивались 4 схемы химиотерапии, в комбинацию к цисплатину добавлялся второй цитостатический агент (цисплатин – паклитаксел, цисплатин – топотекан, цисплатин – гемцитабин, цисплатин – винорельбин), что показало, что не было получено различий по продолжительности жизни больных. Но тенденция к более выраженному объективному ответу и увеличению медианы времени до прогрессирования позволила стать режиму цисплатин – паклитаксел комбинацией выбора для лечения этой категории больных [25].

На ASCO 2012 были представлены результаты исследования III фазы по сравнению двух режимов химиотерапии у больных распространенным раком шейки матки (IVB стадии) и при развитии рецидива заболевания [26]. Пациентки были рандомизированы на две группы: в исследуемой группе использовалась комбинация паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в течение 3 ч и карбоплатин AUC5 в 1-й день; в группе сравнения – комбинация паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup> в течение 24 ч 1-й день и цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> во 2-й день. В анализ были включены результаты лечения 253 пациенток. Оказалось, что исследуемый режим не уступает по эффективности общепринятой комбинации (медиана времени до прогрессирования составила 17,5 мес. и 18,3 мес. соответственно,  $p=0,032$ ; медиана времени до прогрессирования – 6,21 и 6,9 мес. соответственно). Режим паклитаксел и карбоплатин не приводил к усилению токсических реакций: отмечался более низкий уровень нейтропении 3-4 ст. (76,4% vs 85,1%), и соответственно реже встречалось такое грозное осложнение, как фебрильная нейтропения (7,3% vs 16,0%). Авторы пришли к заключению, что режим ТС менее токсичен и может быть рекомендован как предпочтительный стандарт для лечения больных раком шейки матки IVB стадии или при рецидивах заболевания.

Изучение таргетной терапии при раке шейки матки находится на начальном этапе развития. Исследование GOG 240 является первым исследованием III фазы по изучению антиангиогенной таргетной терапии, где помимо этого изучается эффективность бесплатиновой комбинации у больных распространенным раком шейки матки (IVB) и при рецидивах заболевания. В исследование включены 4 группы: паклитаксел – цисплатин ± бевацизумаб и паклитаксел – топотекан ± бевацизумаб [27]. Результаты этого интересного исследования ожидаются в 2013 году.

В настоящий момент в онкогинекологии проводится множество многообещающих исследований по изучению различных комбинаций цитостатических препаратов и таргетных агентов, результаты которых ожидаются в будущем. Таким образом, системное лечение продолжает свое постепенное развитие, открывая новые возможности в химиотерапии рака яичников, тела матки и шейки матки. Новые исследования с целью индивидуализации лечения в каждом конкретном случае являются основным направлением для подбора эффективного лечения, тем самым удлиняя список используемых таргетных агентов в лечении этих нозологий.

## Литература

1. Дивыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // Вестник РАМН. – 2010. – Т.21, №2 (прил.1).
2. Bookman M.A. First-line chemotherapy in epithelial ovarian cancer // Clin. Obst. Gynecol. – 2012. – Vol. 55(1). – P. 96-113.
3. Vergote I, Trope C.G., Amant F. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol.2. – P.943-953.
4. Vergote I, du Bois A, Amant F. et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: On what do we agree and disagree? // Gynecol. Oncol. – 2013. – Vol.128. – P. 6-11.
5. Du Bois A, Marth C., Pfisterer J. et al. Neoadjuvant chemotherapy cannot be regarded as adequate routine therapy strategy of advanced ovarian cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2012. – Vol.22. – P.182-185.
6. Chi D.S., Eisenhauer E.L., Zivanou O. et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm // Gynecol. Oncol. – 2009. – Vol.114. – P.26–31.
7. Du Bois A, Reuss A., Pujade-Lauraine E. et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO) // Cancer. – 2009. – Vol.115. – P.1234-1244.
8. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F. et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open label, randomized controlled trial // Lancet. – 2009. – Vol.374. – P.1331-1338.
9. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S. et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing conventional paclitaxel and carboplatin with dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: JGOG 3016 trial // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30 (15), (May 20 Supplement), absrt. 5003.
10. Aghajanian C., Nycum L.R., Golf B. Update overall survival in OCEANS, a randomized phase 3 trial of gemcitabine + carboplatin and bevacizumab (bv) or placebo (pl) followed by bv or pl in platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer // Annals of Oncology. – 2012. – Vol.23 (Supplement 9). – P. ix319-ix222, abstr. 9670.
11. Pujade-Laurane E, Hilpert F, Weber B. et al. AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab plus chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol.30(18), suppl (June 20 Supplement), LBA5002.
12. Poveda A.M., Selle F., Hilpert F. et al. Weekly paclitaxel (Pac), pegylated liposomal doxorubicin (PLD) or topotecan (Top) ± bevacizumab (Bev) in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: analysis by chemotherapy cohort in the GCG AURELIA randomized phase III trial // Annals of Oncology. – 2012. – Vol.23. (Supplement 9). – Pixe 17, abstr. LBA26.

13. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE. *et al.* Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: A kin-cohort study in Ontario, Canada // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2006. – Vol.98. – P.1694-1706.
14. Bell D, Berchuck A, Birrer M. *et al.* Integrated genomic analysis of ovarian carcinoma // *Nature.* – 2011. – Vol. 474. – P.609-615.
15. Cass I, Baldwin RL, Varkey T. *et al.* Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma // *Cancer.* – 2003. – Vol.97(9). – P.2187-2195.
16. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C. *et al.* Association between BRCA1 and BRCA2 mutation and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer // *JAMA.* – 2012. – Vol.307. – P.382-390.
17. Alsop K, Fereday S, Meldrum C. *et al.* BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation-Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol.30. – P.2654-2663.
18. Farmer H, McGabe N, Lord CJ. *et al.* Targeting the DNA repair defects in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy // *Nature.* – 2005. – Vol.434. – P.917-921.
19. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U. *et al.* Phase II, open-label, randomized, multicenter study of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol.30(4). – P.372-379.
20. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D. *et al.* Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol.19(14). – P.3312-22.
21. Lederman J, Harter P, Gourley C. *et al.* Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol.366. – P.1382-1392.
22. Dedes KJ, Wetterskog D, Ashworth A. *et al.* Emerging therapeutic targets in endometrial cancer // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol.8. – P.261-271.
23. Miller D, Fillaci V, Fleming G. *et al.* Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecology Oncology Group Study // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol.125. – P.771-773.
24. Siegel R, Naishaldam D, Jemal A. *et al.* Cancer statistics 2012 // *CA Cancer J. Clin.* – 2012. – Vol.62(1). – P.10-29.
25. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS. *et al.* Randomized phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27. – P.4649-4665.
26. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T. *et al.* A randomized, phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) versus paclitaxel plus cisplatin (TP) in stage IVb, persistent or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0505) // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol.30, 358s (suppl; abstr 5508).
27. Tewari KS. Protocol GOG-0240. A randomized phase 3 trial of cisplatin plus paclitaxel with and without NCI-supplied bevacizumab (NSC #704865 IND #7921) versus the non-platinum doublet, topotecan plus paclitaxel, with and without NCI supplied bevacizumab, in stage IVB, recurrent or persistent carcinoma of the cervix. [www.gog.org](http://www.gog.org). Accessed April. – 2009.